Quénu et Landel,
Cancer du rectum

Avril 1897

ANNALES DE MICROGRAPHIE

SPÉCIALEMENT CONSACRÉES

A LA BACTÉRIOLOGIE

AUX PROTOPHYTES ET AUX PROTOZOAIRES

RÉDACTEUR PRINCIPAL

P. MIQUEL, Docteur en médecine, Docteur ès Sciences
Directeur du Service micrographique à l'Observatoire municipal de Montsouris

SECRÉTAIRES DE LA RÉDACTION

FABRE-DOMERGUE, Docteur ès Sciences, Directeur adjoint du laboratoire de Zoologie maritime de Concarneau.

Ed. DE FREUDENREICH, Directeur du Service bactériologique de l'école de laiterie de la Rütti (Berne).

Étude d'un cancer du rectum à cellules muqueuses; évolution pathologique du mucus et théorie parasitaire.

Par MM. **QUÉNU** et **LANDEL**

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

ÉTUDE

D'UN

CANCER DU RECTUM

A CELLULES MUQUEUSES

ÉVOLUTION PATHOLOGIQUE DU MUCUS ET THÉORIE PARASITAIRE

PAR

QUÉNU
PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

LANDEL
LICENCIÉ ÈS SCIENCES



PARIS
GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS
3, rue Racine, 3

1897

ANNALES
DE MICROGRAPHIE

ÉTUDE
D'UN
CANCER DU RECTUM A CELLULES MUQUEUSES
ÉVOLUTION PATHOLOGIQUE DU MUCUS ET THÉORIE PARASITAIRE

PAR MM.

QUENU,
Prof. agr. de la Fac. de Méd.,
chirurg. des hôpitaux.

LANDEL,
licencié ès sciences.

I. — État de la question

Par cancer à cellules muqueuses ou à évolution muqueuse, nous entendons une forme de cancer dont les éléments produisent une substance assimilable au mucus par son mode de formation, son aspect, et ses réactions microchimiques.

L'évolution muqueuse des cellules est encore, à l'heure actuelle, un fait assez mal connu, tout au moins dans le domaine pathologique. Jusqu'à ces dernières années, on confondait sous les noms de *dégénérescence mucoïde*, *hyaline*, *colloïde*, les productions les plus différentes. Aussi les traités classiques désignent-ils sous le nom de *cancer colloïde* tout cancer contenant en plus ou moins grande quantité une substance ayant l'aspect de la colle, sans préjuger en rien ni de l'origine, ni de la nature de ce produit. C'est ainsi que Cornil et Ranvier (1) admettent une variété colloïde d'épithélioma cylindrique, caractérisée par « une transformation des cellules en vésicules transparentes qui se

(1) Cornil et Ranvier, *Histologie pathologique*, 1881.

détachent successivement de la paroi des tubes et tombent dans leur cavité », et une variété colloïde d'épithélioma pavimenteux. A ce sujet, ces auteurs remarquent que l'altération débute par la formation de gouttelettes colloïdes soit dans le noyau, soit dans le protoplasme de la cellule, auquel cas le corps nucléaire est refoulé à la périphérie.

Ce cancer colloïde correspond aux formes désignées par les Allemands sous le nom de *carcinoma gelatinosum.* — Hauser (1), dans son ouvrage sur les épithéliomas cylindriques de l'estomac et du gros intestin, en donne une description détaillée accompagnée de plusieurs figures où il est facile de reconnaître un cancer à cellules muqueuses.

Cazin applique le terme de cancer colloïde à différentes variétés pathologiques, et en particulier au cancer à cellules muqueuses (2), quoique ayant déjà différencié certaines dégénérescences dans les tumeurs au moyen des réactifs colorants (3).

Plus récemment, Lange (4) rattache également aux cancers colloïdes les cancers du sein dans lesquels la transformation porte sur la charpente conjonctive, et aux tubes du digestif où les modifications ont pour siège l'élément épithélial.

Cette confusion n'a donc pas encore disparu à l'heure actuelle: et cependant, la production du mucus en histologie normale et pathologique a donné lieu depuis plus de dix ans à de nombreuses recherches. Celles-ci portent tout d'abord sur les tissus normaux ; Flemming (5), Hoyer (6), nous font connaître les principales réactions colorantes du mucus, et, en particulier, la propriété qu'il possède de donner en présence de quelques teintures le phénomène de la métachromasie; Lukjanow (7) l'étudie dans les cellules caliciformes du tube digestif de la salamandre ; Unna (8)

---

(1) Hauser, *Cancer cylindrique de l'estomac et du gros intestin;* Iéna, 1890.
(2) *Assoc. franç. Av. Sc.;* Congrès de Besançon, 1893.
(3) *Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires* (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1890).
(4) Lange, *Beiträge z. Klin. Chir.*, XVI, 1, 1896.
(5) Flemming, *Zeit. f. viss. Mik.*, p. 318, 1885.
(6) Hoyer, *Arch. f. mik. Anat.*, p. 310, 1890.
(7) Lukjanow, *Arch. von Du Bois-Reymond*, 1887.
(8) Unna, *Coloration spécifique de la mucine* (*Monat. für pratisch. Dermat.*), 1895).

le rencontre dans différents tissus de l'organisme humain et indique de nouveaux procédés pour le mettre en évidence.

D'autre part, cette question a fait d'importants progrès en anatomie pathologique, et c'est sans nul doute la discussion sur l'origine parasitaire du cancer qui a le plus puissamment contribué à ce résultat. Il est même intéressant de constater que partisans et adversaires de la théorie coccidienne ont apporté une part égale à l'étendue de nos connaissances sur ce point. Nous ne voulons pas reproduire ici un historique très bien exposé par un grand nombre d'auteurs (1) ; nous remarquerons seulement que les travaux de Nils-Sjöbring, Thoma, Soudakewitsch, Foau, Podwyssozki et Sawtschenko, se rapportent à des formes identiques, de même que ceux de Kosinski (2) et de Pianèse (3), en ce qui concerne la dégénérescence muqueuse dans la cellule du cancer.

De ces nombreuses recherches ressortent d'une façon générale trois conclusions fort importantes pour notre travail :

1° La production de mucus pathologique a lieu dans les cancers cylindriques et glandulaires, qu'ils soient d'origine endodermique (foie, pancréas) ou ectodermique (sein). Elle serait tout au moins douteuse dans les épithéliomas pavimenteux ;

2° Pour la grande majorité des auteurs (sauf Cazin) (4), la production du mucus dans la cellule cancéreuse doit être considérée non comme une fonction de l'activité cellulaire, mais comme un processus dégénératif tendant à entraîner la mort de l'élément où elle se développe ;

3° Cette dégénérescence muqueuse est un phénomène soit indifféremment nucléaire ou protoplasmique (Kosinski), soit simplement protoplasmique (Pianèse).

---

(1) Fabre-Domergue, *Discussion de l'origine coccidienne du cancer* (*Ann. de Micrographie*, 1894) ; — Santschenko : *Spaozoaires dans les tumeurs* (*Bibliot. medic.* Dii, Heft 4, 1895, etc.).

(2) Kosinski, *Lec. sur la métamorphose des cellules du cancer* (*Cent. f. all. u. path. anat.*, 1892).

(3) Pianèse, *Beit. z. Hist. u. Biol. d. Carcinoms.* ; Iéna.

(4) Cazin, Congrès de Besançon, *loc. cit.*

II. — Observation

Cancer colloïde du rectum

R... Cl., âgé de 53 ans, contremaître, entre, le 20 décembre 1894, salle Cochin, n° 3, pour un cancer du rectum dont le début remonte au mois de décembre 1893, soit juste il y a une année. R... commença à cette époque à ressentir des douleurs vagues qu'il comparait à des piqûres ou à des cuissons et qui revenaient principalement quand il était assis. Examinant ses matières, il remarqua que dans les derniers efforts de la défécation, il rendait quelques filets de sang.

En *mars* 1894, le malade consulta un médecin qui pratiqua sous le chloroforme la dilatation en juillet 1894 ; la défécation devint plus laborieuse, puis un peu après survint une sorte d'incontinence occasionnant un écoulement involontaire de matières diarrhéiques et de pus.

Jusqu'au mois dernier, les pertes sanguines se réduisaient à quelques filets de sang, mais alors se produisit une hémorrhagie abondante qui décida le malade à entreprendre le voyage de Paris.

En décembre 1894, voici quel est son état :

Il est pâle, cachectique, peu amaigri. Il ne mange plus qu'à contre-cœur. Il se plaint de coliques, d'envies fréquentes d'aller à la selle, envies infructueuses du reste. L'anus et le rectum sont le siège de sensations douloureuses, surtout pendant la station assise.

L'anus est béant resserré, non par la contraction du sphincter qui paraît très affaiblie, mais par une induration qui s'étend à 3 ou 4 centimètres et qui occupe la peau et le tissu cellulaire sous-cutané ; sur ce fond induré existent à droite quelques petits mamelons ulcérés et saignants.

Par l'anus s'écoulent continuellement des matières fécales liquides mêlées de glaires fétides, de quelques filets de sang et de pus.

Le toucher fait reconnaître que, de même que l'anus, le rectum est transformé en une sorte de cylindre dur et cartonneux dans l'étendue de 7 à 8 centimètres. La sur-

face est inégale, lisse par endroits, bosselée dans d'autres, saignante. Les parois du rectum ne sont pas distinctes des organes voisins.

Ces explorations sont fort douloureuses. Le doigt garde une odeur horriblement fétide.

Le 5 janvier, nous établissons un anus iliaque et, dans la même séance, sous l'anesthésie chloroformique, nous procédons au curettage du rectum : abrasion des bourgeons charnus, attouchements au chlorure de zinc, mèches de gaze iodoformée.

Examen des portions de tumeur enlevée :

Tissu blanchâtre, lardacé, mais très friable.

L'examen histologique fait reconnaître un carcinome alvéolaire en voie de transformation colloïde. Le tissu conjonctif est assez abondant. Les cellules conjonctives sont altérées et peu visibles. Les alvéoles sont remplies de grosses cellules plus ou moins arrondies, colorées d'une manière diffuse par l'hématoxyline.

L'emploi des couleurs d'aniline démontre dans ces cellules l'existence d'un noyau parfois arrondi, d'aspect homogène, le plus souvent de forme irrégulière, ou réduit à un croissant aplati occupant la périphérie de la cellule.

Du 10 janvier au 7 février, on fait des lavages quotidiens dans le rectum avec une solution faible de créaline.

Le 7 février, voici quelle est la situation :

L'état général est excellent, le malade a engraissé, il mange avec appétit et sent ses forces revenues, ne souffre plus, n'est plus tourmenté par les envies d'aller à la garde-robe et se lève toute la journée.

L'anus iliaque fonctionne bien, deux pansements par jour suffisent à en assurer la propreté. Le rectum, au toucher est lisse, cartonné, aucun écoulement purulent, aucune hémorrhagie, aucune odeur fétide.

Le 11 mars, le malade est tellement satisfait de sa situation qu'il m'écrit : « Je suis très heureux d'avoir été opéré, je vais de mieux en mieux, je ne souffre plus, je retourne à Paris pour que vous jugiez s'il est temps que vous fermiez l'anus. »

Cet état satisfaisant se maintient jusqu'au mois de janvier 1896 ; en février 1896, R... est revenu dans notre

service, il se plaint d'incontinence d'urine. Le 7 mars, l'urine qui s'écoulait involontairement par l'urèthre, s'écoule par le rectum.

Le 16 *mars*, nous observons que tout le pourtour de l'anus et la région fessière sont envahies par les végétations volumineuses, pâles, non saignantes, le rectum suppure et saigne de nouveau.

Le 18 *mars*, nous procédons à un nouveau curettage du rectum et à l'excision des végétations.

26 *mars :* apparition d'un œdème de la bourse gauche et de la jambe du même côté ; l'incontinence d'urine par l'urèthre et le rectum persiste, les urines renferment un peu d'albumine. Les végétations qui ont été excisées et cautérisées au chlorure de zinc repullulent avec une rapidité effrayante.

11 *avril :* vomissements alimentaires. Le malade est somnolent dans une sorte d'état demi-comateux.

30 *avril :* Le malade s'éteint dans le coma, sans avoir souffert beaucoup depuis ce dernier mois. L'autopsie n'a pu être que partielle et n'a porté que sur le rectum qui a été enlevé 3 heures après la mort.

III. — Technique

Les pièces destinées à l'examen microscopique ont été recueillies immédiatement après l'ablation et divisées en tranches minces, puis fixées pendant 24 heures dans une grande proportion de liqueur de Flemming forte plusieurs fois renouvelée. Les parties en rapport avec la muqueuse normale de l'intestin n'ont été fixées que quelques heures après la mort du sujet.

Les morceaux ont été lavés, déshydratés, montés rapidement (1 heure et demie) à la paraffine et débités en séries de coupes suivant la méthode connue. Les coupes ont été collées sur lame à froid (procédé à la gélatine d'Henneguy) pour éviter toute altération possible des éléments.

Nous avons principalement fait usage des colorations suivantes :

1° Safranine, puis hématoxyline de Delafield ;
2° Thionine en solution aqueuse ;
3° Bleu de méthylène en solution aqueuse ;
4° Fuschine acide S, puis acide picrique ;
5° Safranine, puis solution alcoolique de vert lumière et de violet acide ;
6° Safranine, puis solution alcoolique de bleu Victoria.

Nous avons maintes fois utilisé ces méthodes en histologie normale et pathologique, et nous pensons qu'elles suffisent par leur ensemble à caractériser d'une façon certaine le mucus dans les tissus. On obtient les différenciations suivantes :

Méthode 1. — Chromatine rouge. — Protoplasme orange. — Mucus violet.
2. — Chromatine bleue. — Protoplasme verdâtre. — Mucus violet.
3. — Chromatine verdâtre. — Protoplasme jaune pâle. — Mucus bleu.
4. — Chromatine rouge carmin. — Protoplasme jaune foncé. — Mucus jaune clair.
5. — Chromatine rouge. — Protoplasme verdâtre. — Tissu conjonctif vert bleu. — Mucus bleu violacé.
6. — Chromatine rouge. — Protoplasme clair ou verdâtre. — Mucus bleu violet foncé.

Ces procédés sont loin d'avoir tous la même valeur. La thionine, en particulier, préconisée par Hoyer, colore beaucoup d'autres substances de la même façon que le mucus ; de plus, la couleur est instable et disparaît facilement par les lavages à l'alcool. L'hématoxyline et le bleu de méthylène ne donnent pas des colorations délicates. La méthode d'Altmann (méth. 4) différencie bien les éléments et a l'avantage de produire des résultats très constants, après les fixations par un mélange chromo-osmique ; mais elle ne peut suffire à elle seule pour caractériser le mucus. Les procédés 5 et 6 sont surtout recommandables, car ils mettent en évidence non seulement la substance muqueuse, mais encore les structures les plus délicates des tissus. Le procédé 6 colore le mucus en bleu violet ; il n'a point la même action sur la substance cornée, la substance hyaline, ni sur les autres productions que l'on rencontre dans les

cancers. C'est ce procédé qui nous a servi pour colorer la plupart des préparations d'où sont tirées nos figures.

IV. — Examen histologique

Pour nous faire une idée complète de la tumeur que nous étudions, il est nécessaire de l'examiner dans ses différentes parties, c'est-à-dire : 1° dans les parties centrales ; 2° au niveau de la muqueuse rectale ; 3° au niveau de l'épiderme.

1° *Parties centrales* (1)

Si l'on regarde à un faible grossissement une coupe pratiquée dans cette région, on remarque tout d'abord des groupes d'alvéoles limités par du tissu conjonctif. Celui-ci forme dans certaines régions des travées qui peuvent atteindre 1 ou 2 millimètres d'épaisseur ; mais, le plus souvent, il est si peu abondant que l'on n'a plus sous les yeux que des alvéoles disposées côte à côte.

Ce tissu conjonctif n'a pas une structure embryonnaire; il est constitué par des fibres qui présentent cette disposition aréolaire que l'on observe souvent dans le tissu cicatriciel. Entre les mailles de ces fibres, il existe une faible proportion de leucocytes, des petites cellules rondes, et de nombreux vaisseaux à parois adultes.

Les groupes d'alvéoles sont formés par des lacunes larges de quelques dixièmes de millimètre et séparées les unes des autres par une simple bandelette de tissu interstitiel. Ces bandelettes peuvent être reliées les unes aux autres par des travées plus fines, ce qui donne lieu à un système d'alvéoles secondaires. Le tissu interstitiel émet, en outre, des prolongements à l'intérieur des lacunes, déterminant ainsi des alvéoles incomplètes. — Ce tissu contient, malgré sa faible épaisseur, un certain nombre de vaisseaux.

Si nous examinons à présent les alvéoles à un plus fort

---

(1) C'est-à dire en pleine tumeur.

grossissement, nous remarquons qu'elles n'offrent pas toujours le même aspect. Les unes laissent apercevoir un fin réticulum dont les mailles sont ordinairement disposées en séries parallèles, et on remarque à l'intérieur de celles-ci d'autres réticulums semblables de deuxième et de troisième ordre. La substance fondamentale de ce réseau retient très énergiquement les teintures d'hématoxyline, malgré une fixation prolongée des tissus par la liqueur de Flemming : elle donne également lieu à toutes les autres réactions spécifiques de la mucine. Il est remarquable de constater qu'elle présente, au contraire, dans certaines régions, les réactions de la chromatine.

Les autres alvéoles (*fig.* 4) contiennent de grosses cellules libres, plus ou moins sphériques et disséminées çà et là ou rapprochées sans la moindre orientation. On les rencontre souvent au milieu d'un réticulum semblable à celui que nous venons de décrire.

La plupart de ces éléments rappellent par leur aspect les cellules des glandes salivaires. On y voit un ou plusieurs noyaux situés à la périphérie de la cellule, et ayant généralement la forme de croissants. Le plus souvent, ces noyaux ont une apparence homogène, se colorent vivement par les réactifs de la chromatine, et n'offrent aucune trace d'enveloppe. Leurs bords sont déchiquetés et amincis ; souvent l'on ne distingue plus de limite entre le noyau et le reste de la cellule. Le corps cellulaire possède fréquemment un réseau donnant les réactions colorantes du mucus. Parfois, on n'aperçoit plus dans la cellule qu'une simple tache chromatique.

Un assez grand nombre d'éléments ont un noyau ovalaire ayant conservé ses caractères normaux. Ces éléments contiennent, le plus souvent, une ou plusieurs sphères bien limitées par une enveloppe apparente et présentant les réactions du mucus. Enfin, on aperçoit une assez grande quantité de figures karyokinétiques.

Dans quelques points de la préparation (*fig.* 5), on observe de nombreux corpuscules sphériques, homogènes, très réfringents, de grosseurs variées et retenant avec une grande intensité les colorants de la chromatine. Les éléments dans lesquels on rencontre ces corpuscules pa-

raissent avoir subi une transformation hyaline. Le noyau surtout en contient un grand nombre ; ils y sont parfois réunis en une ou deux masses homogènes, et il semble que le corps nucléaire soit le siège de leur formation. A mesure que ces sphérules deviennent moins abondantes et se disséminent en dehors de la cellule, le noyau devient transparent, et il n'en reste bientôt plus que les contours. Nous avons signalé ces corpuscules, parcequ'ils correspondent aux corps fuschinés que Russel considère comme des parasites ; peut-être s'agit-il là d'un phénomène de chromatolyse analogue à celui que Flemming a signalé, en 1885, dans les éléments des follicules ovariens ; mais nous ne leur donnerons ici aucune interprétation.

2° *Portions voisines de la muqueuse rectale*

Nous avons dit plus haut que les pièces destinées à cet examen avaient été recueillies à l'autopsie. L'altération des éléments après quelques heures ne nous a pas semblé très accentuée, et les principaux détails apparaissaient avec une suffisante netteté. Toutefois, ces conditions particulières nous obligent à une grande prudence dans la description qui va suivre.

A mesure que l'on s'éloigne de la muqueuse saine (*fig.* 1), on voit les tubes glandulaires s'allonger et devenir parfaitement rectilignes, de façon que leur axe soit perpendiculaire à la surface de la muqueuse. Comme les éléments cancéreux des couches profondes infiltrent dans beaucoup de points les espaces interglandulaires, les tubes sont comprimés latéralement, et leurs parois internes arrivent presque à se toucher. Jusqu'ici, l'épithelium est encore cylindrique et paraît seulement diminué de hauteur. Il présente une tendance à se soulever et à quitter la paroi.

C'est au fond des culs-de-sac que les cellules commencent généralement à présenter des modifications. On y aperçoit quelques figures de division indirecte ; les éléments sont arrondis ou irréguliers, tandis que le noyau grossit et devient plus riche en chromatine. La plupart sont déjà libres entre eux et tombent dans l'intérieur des tubes. Certains noyaux se fragmentent ; les autres sont

aplatis et occupent l'un des pôles de la cellule, tandis que celle-ci présente les réactions du mucus (*fig.* 6, 7, 8). Finalement, la disposition tubulaire disparaît, et on ne rencontre plus que des grosses cellules sphériques à noyaux en forme de croissants, comme celles dont nous avons parlé plus haut.

On rencontre également des masses protoplasmiques fort nettes (*fig.* 9) contenant un certain nombre de noyaux, et des globes muqueux d'aspects variés correspondant à ce qui a été si souvent décrit comme sporozoaires.

3° *Portions voisines de l'épiderme*

Ici, nos fixations ont été faites sur des pièces recueillies aussitôt après leur ablation sur le vivant, et nous avons pris tous les soins nécessaires pour assurer la bonne conservation des tissus.

Lorsqu'on examine des cancers issus de l'épithélium cylindrique de la muqueuse rectale, on constate que la partie arrivée au contact de la peau par envahissement progressif ulcère le plus souvent l'épiderme et fait saillie sous forme d'excroissances ou de bourgeons ayant la constitution de la tumeur initiale.

Notre tumeur se présente bien ici sous forme d'excroissances papillomateuses ; mais celles-ci possèdent une structure tout à fait particulière.

Nous voyons en effet sur la coupe que les parties profondes seules contiennent les alvéoles à cellules muqueuses précédemment décrites. Toute la surface est recouverte par une couche plus ou moins épaisse de tissu épidermique. Cet épiderme présente de nombreuses modifications. En certains points, il est épaissi ; il envoie des prolongements vers les parties profondes, et sa surface montre une épaisse couche de lamelles cornées contenant parfois de grosses cellules aplaties.

Le *stratum granulosum* comprend jusqu'à six ou sept assises d'éléments bourrés d'éléidine.

Au milieu du corps de Malpighi, on aperçoit des globes épidermiques souvent très gros et bien développés (*fig.* 2) Çà et là, on observe des figures karyokinétiques. En

d'autres régions, et particulièrement dans celles où la tumeur offre une surface plus lisse, l'épiderme est, au contraire, aminci, et se réduit à la couche cornée quand cet amincissement atteint ses dernières limites. Il est facile d'en saisir la raison. On voit en effet les cellules du corps de Malpighi dégénérer suivant un mode particulier (1) ; leurs filaments sont moins nombreux; au lieu de rester engrenés les uns dans les autres, ils sont parfaitement séparés entre eux, et s'aperçoivent avec une remarquable netteté. Le milieu de ces ponts intercellulaires est alors souvent marqué par un point coloré comme la chromatine du noyau, et dont il est difficile de saisir la signification. Ces prolongements se soudent les uns aux autres, s'allongent ou se retractent, et subissent une dissolution qui envahit ensuite le protoplasme de la cellule; le noyau tombe dans le tissu interstitiel et finit par disparaître. A la place des cellules, il reste un tissu fibrillaire, d'aspect hyalin, non colorable, contenant des débris de cellules et quelques vaisseaux. On remarque que la dernière assise de l'épiderme qui est en contact avec ce tissu est toujours orientée comme une couche basale. Si la dégénérescence débute par les parties les plus profondes de l'épiderme, l'assise cellulaire restant au contact de la zone dégénérée s'oriente et reconstitue une nouvelle couche basale ; c'est pourquoi cette assise basale se rapproche progressivement de la couche cornée à mesure que l'épiderme se détruit, et finit elle-même par disparaître.

Quand cette dégénérescence commence par une autre partie du corps de Malpighi, la région atteinte s'élargit de plus en plus, et l'assise cellulaire qui la limite finit par s'adosser à la couche basale de l'épiderme. On voit alors dans le tissu interstitiel des files de cellules disposées sur deux rangs parallèles, et se reliant à l'épiderme par les deux extrémités.

Mais la disparition des ponts intercellulaires n'aboutit qu'exceptionnellement à la destruction complète de la cellule. Elle est plus fréquemment le point de départ de phé-

(1) Plasmolyse de Pianèse.

nomènes beaucoup plus intéressants dont nous allons donner la description.

Transformation des cellules épidermiques en cellules muqueuses

Nous venons de voir l'épiderme limité à sa partie inférieure par une assise basale qui le séparait du tissu sous-jacent. Le plus souvent, cette assise fait défaut, et l'on voit alors la couche de Malpighi se continuer sans transition brusque avec les éléments qui constituent la tumeur (*fig.* 3). Nous allons décrire les différentes formes cellulaires que l'on rencontre dans ce cas à mesure que l'on s'éloigne de la région épidermique.

Au niveau des corps de Malpighi, on trouve d'abord des cellules normales. Celles-ci sont polyédriques ; elle sont pourvues de prolongements protoplasmiques qui s'engrènen tétroitement les uns dans les autres et laissent apercevoir un noyau à contours réguliers, renfermé dans une alvéole fort nette qui l'isole plus ou moins du reste de la cellule.

Un peu plus loin, ces caractères persistent, mais les filaments protoplasmiques se raréfient et disparaissent, comme nous l'avons dit plus haut. Seulement, la dégénérescence s'arrête là, et le protoplasme n'est pas altéré (*fig.* 11, 12). — En même temps, le noyau commence à devenir plus gros et sa forme est moins régulière. La loge ovalaire qui le contenait n'existe plus (*fig.* 13). — A ce niveau, qui correspond à peu près à celui de l'assise basale, on voit de nombreuses figures de multiplication par division indirecte (*fig.* 14, 15). La reproduction cellulaire se montre là beaucoup plus active que dans les autres parties de la tumeur.

Les modifications les plus intéressantes vont dès lors se porter sur le réseau chromatique et les autres corps figurés du noyau. On sait que le nucléole se distingue des nœuds chromatiques par plusieurs réactions histochimiques, et, en particulier, par son peu d'affinité pour le vert de méthyle. Ici, ces différences semblent présenter peu d'importance, car le nucléole se comporte toujours

comme un simple nœud chromatique. — Ces corps se gonflent et se déforment ; ils se fusionnent parfois les uns avec les autres et présentent pour les colorants de la chromatine, et principalement pour la safranine, une affinité tout à fait remarquable. Il devient le plus souvent impossible de les décolorer par l'action prolongée des teintures acides.

Le nucléole qui s'est gonflé aussi, et qui a pu se fusionner avec des grains chromatiques, s'entoure assez fréquemment d'une large aréole transparente (*fig.* 17).

Le noyau, qui était déjà relativement volumineux, commence à s'hypertrophier davantage (*fig.* 18) ; il présente ordinairement des anfractuosités et des saillies, et ses contours apparaissent plus nettement (*fig.* 19). — Les étranglements s'accentuent de plus en plus, et, de la sorte, il se produit une segmentation du corps nucléaire dans laquelle chacun des plus gros grains de chromatine devient le centre d'un nouveau noyau (*fig.* 20, 21, 22).

Cette segmentation se produit suivant plusieurs modes différents. Parfois, elle est égale ; le noyau primitif se divise en deux ou en un plus grand nombre de noyaux secondaires ; il y en a parfois une assez grande quantité ; cette masse nucléaire a l'aspect d'une morula. — Plus fréquemment, elle est inégale ; il se détache du noyau principal des noyaux plus petits, arrondis, ou encore de minces calottes sphériques qui, sur la coupe, ont l'apparence de croissants.

On remarque alors dans certains noyaux, et en général dans les plus volumineux, que quelques grains de chromatine, au lieu de se colorer comme les autres, présentent toutes les réactions du mucus. Le réseau nucléaire, qui finalement paraît subir la même transformation, est encore bien apparent (*fig.* 24, 25, 26) ; les grains transformés en mucus ont conservé avec lui les mêmes rapports que les autres grains chromatiques. Il ne s'agit donc point d'un dépôt de substance muqueuse dans la cellule, *mais d'une transformation* in situ *de la substance chromatique du noyau*. La comparaison de quelques-unes de nos figures, et surtout des figures 17 et 26, ne laissera aucun doute à cet égard.

Dans certains cas, on peut voir à l'un des pôles du noyau

tous les grains du réseau déjà transformés en mucus, tandis qu'à l'autre pôle leur nature chimique ne s'est pas encore modifiée (*fig*. 24, 25). — L'altération peut débuter par la périphérie du noyau, par son centre, par l'un des pôles. Elle peut commencer par le nucléole ou par les autres grains chromatiques. Dans le nucléole même, elle peut commencer par le centre, par la périphérie ou par l'un des pôles.

L'enveloppe du noyau disparaît quelquefois au moment où commence la transformation muqueuse (*fig*. 24, 25), mais ordinairement, et c'est là un fait intéressant, elle persiste et demeure très apparente, formant entre le corps nucléaire et le protoplasme une limite très nette. Tant que cette enveloppe existe, le protoplasme de la cellule continue à présenter les reactions ordinaires ; lorsque la fragmentation a eu lieu, il renferme des noyaux colorés de façons différentes, suivant que ceux-ci contiennent de la chromatine ou du mucus.

Ce processus se termine par la disparition du réseau nucléaire ; les grains se désagrègent, se déforment, se résolvent en une matière granuleuse qui remplit l'intérieur du noyau.

L'enveloppe ne tarde pas à disparaître, et le mucus, définitivement constitué, s'échappe dans le protoplasme de la cellule qui présente alors un aspect réticulé. Plus tard, la substance muqueuse peut se répandre dans les alvéoles ou dans les tissus environnants; il ne reste plus dans le protoplasme que des traces de mucus, et le réticulum a presque disparu (*fig*. 33 et 34).

Dans les cellules multinucléées, les noyaux qui n'ont pas subi la métamorphose muqueuse sont réfoulés à la périphérie de la cellule, où ils prennent l'aspect de croissants (*fig*. 28, 31, 33, 34). — La cellule pourvue de ces noyaux peut continuer à vivre longtemps et à se multiplier pour division indirecte.

Il arrive fréquemment aussi que le noyau primitif ne s'étant pas fragmenté, toute la chromatine ne se transforme pas immédiatement en mucus. Lorsque la plus grande partie a subi cette transformation, le reste semble se condenser à l'autre pôle du noyau et y former une masse

homogène disposée en croissant, qui se colore vivement par les réactifs ordinaires (*fig*. 35). — Les bords de cette masse chromatique ne possèdent aucune enveloppe ; ils sont irréguliers et semblent parfois se dissoudre dans la masse muqueuse qui remplit la cellule. Peut-être est-ce à une dissolution trop rapide de la chromatine qu'est due cette substance qui ressemble au mucus et se colore comme la chromatine, et que nous avons déjà signalé plus haut. Quoi qu'il en soit, tout porte à croire que ces cellules continuent à vivre un certain temps, car la tumeur en contient une grande proportion. Nous rappellerons encore ici l'analogie qu'elles présentent avec les cellules des glandes salivaires de l'homme.

Quelquefois, la métamorphose muqueuse du noyau est beaucoup plus précoce, et se produit dans la couche de Malpighi. Dans ce cas, les noyaux restent logés dans une alvéole où ils se métamorphosent en partie ou en totalité (*fig*. 10). Ils peuvent avoir l'aspect d'une sphère muqueuse contenant un croissant de chromatine à la périphérie. Ce fait semble démontrer que le protoplasme ne prend aucune part, tout au moins d'une façon directe, à la formation du mucus. Les préparations sont d'ailleurs beaucoup plus démonstratives à ce sujet que les figures qui représentent nécessairement une région très limitée.

V. — Objections et conclusions

Ces faits étant exposés, cherchons d'abord à voir s'ils sont à l'abri de toute critique, en examinant successivement les principales objections qui pourraient se présenter naturellement à l'esprit.

1° Nous avons bien suivi les phases de la métamorphose cellulaire à partir de la couche de Malpighi ; mais nous ne l'avons point fait d'une façon complète pour les cellules cylindriques de la muqueuse rectale. Pouvons-nous affirmer que l'évolution muqueuse s'y soit produite de la même manière, et devons-nous assurer qu'il ne s'agissait pas d'un simple contact entre le tissu cancéreux et la muqueuse saine ? Il est facile de répondre à ce premier point. En

effet, si nous n'avons pu voir ici tous les stades de la transformation muqueuse à partir de l'épithélium cylindrique, comme nous l'avons fait pour l'épithélium pavimenteux, l'un de nous a pu étudier tous ces stades d'une façon aussi complète que possible dans un cancer d'origine cylindrique, et ces recherches seront exposées dans un autre travail ; elles confirment d'ailleurs ces premiers résultats (1). D'autre part, nous avons vu nettement un certain nombre de formes de transition ; enfin, nos figures concordent avec celles d'Hauser et avec les descriptions des autres auteurs.

2° Les cellules muqueuses ne proviendraient-elles pas toutes, au contraire, de l'épithélium cylindrique, et ne sont-elles pas simplement en rapport avec l'épiderme qui se détruirait à leur contact ?

Nous avons vu dans certaines régions que la perte des filaments intercellulaires représentait le premier stade d'un processus purement dégénératif. Mais, dans les endroits où se produit l'évolution muqueuse, on peut constater les faits suivants :

a) Au niveau de la zone de transformation, il n'y a pas trace d'assise basale ; celle-ci se reconstitue toujours quand il s'agit d'une dégénérescence des cellules épidermiques ;

b) Les prolongements de l'épiderme vers les couches profondes de la tumeur sont parfois constitués dans leur moitié inférieure par des cellules muqueuses : or, ces prolongements conservent dans ce cas la forme générale de leurs contours, et, en outre, *sont séparés du reste de la tumeur par du tissu interstitiel ;*

c) C'est au niveau de l'épiderme que les cellules cancéreuses se divisent le plus activement et qu'elles s'éloignent le plus de leur aspect ordinaire ;

d) Certaines cellules de Malpighi ayant encore gardé leurs prolongements présentent déjà une transformation évidente de leur noyau, qui peut subir en partie ou en totalité l'évolution muqueuse.

3° Les masses muqueuses que l'on rencontre si souvent dans les cellules n'ont-elles avec le noyau qu'une simple

(1) Landel.

ressemblance, et ne se sont-elles pas formées dans le protoplasme ?

La substance muqueuse peut, il est vrai, former des réticulums et présenter aussi en dehors de la cellule l'aspect de grains plus ou moins délimités. Mais le réticulum muqueux ne ressemble que très imparfaitement au réseau nucléaire même altéré, et la confusion ne nous paraît possible dans aucun cas.

4° Les masses muqueuses que l'on rencontre à l'intérieur des cellules, au lieu de représenter l'une des phases d'un processus régulier, ne sont-elles pas le résultat d'une réaction cellulaire due à la présence d'un parasite ?

Cette hypothèse mérite d'être prise en considération à cause des derniers travaux de Podwyssozki et Sawtchenko, qui croient constater au centre de ces globes muqueux la présence d'un corpuscule composé d'un protoplasme et d'un noyau, qu'ils assimilent à un sporozoaire. A l'aide d'une technique convenable, il est facile de constater que cette apparence est due à une petite quantité de mucus, présentant d'ailleurs ses caractères spécifiques et contenant un ou plusieurs grains de chromatine non encore altérés. Cette disposition est d'ailleurs exceptionnelle. — Ces apparences sont surtout remarquables dans les cancers d'origine cylindrique, et nous ne pouvons nous étendre ici sur cette question.

Nous devons donc tirer de notre travail les conclusions suivantes, qui sont en désaccord plus ou moins complet avec celles des autres auteurs :

1° Deux épithéliums différents de forme et d'origine peuvent produire simultanément des éléments semblables constituant une tumeur unique ;

2° La présence de mucus dans les éléments cancéreux n'est pas l'indice d'une dégénérescence, mais d'une fonction normale de ces éléments ne diminuant en rien leur vitalité ;

3° Dans les cellules cancéreuses issues d'un épithélium pavimenteux, la formation du mucus est due non à une altération ou à une sécrétion du protoplasme, mais à une transformation des éléments chromatiques du noyau en une substance ayant les caractères du mucus.

Nous devons mentionner ici les remarques de Lukjanow à propos de la formation du mucus dans la cellule caliciforme de l'intestin de la salamandre. Cet auteur constate que les noyaux des cellules caliciformes ne se colorent pas toujours de la même façon; que l'on peut retrouver dans la sphère muqueuse toutes les parties du noyau plus ou moins altérées, et qu'en réalité le contenu du calice n'est pas autre chose que la substance nucléaire modifiée d'une façon spéciale. Il rappelle que la mucine et la nucléine ont beaucoup de caractères communs. « Il est regrettable, conclue-t-il, que nous manquions des matériaux nécessaires pour pouvoir établir que les sphéroïdes muqueux sont toujours en certaine dépendance vis-à-vis du noyau dans les conditions pathologiques. »

Nous devons dire que ces travaux nous étaient inconnus lorsque nous avons entrepris dans le domaine pathologique ce que Lukjanow avait fait en histologie normale; il est intéressant de constater que nous sommes arrivés parallèlement à des résultats semblables. On saisira d'ailleurs facilement l'importance que peuvent avoir ces recherches pour la connaissance de la sécrétion muqueuse en général, si l'on considère que la plupart des phénomènes cellulaires étudiés jusqu'ici dans le cancer nous représentent, en définitive, une image, déformée il est vrai, mais agrandie de leurs homologues dans les tissus normaux.

VI. — Discussion

Nous devons revenir ici à notre première conclusion, et voir de quelles différentes manières on peut s'expliquer qu'un cancer provienne simultanément de deux épithéliums dissemblables.

Ce fait peut être interprété de l'une des façons suivantes :

1° Deux cancers distincts se sont développés côte à côte chez un même sujet et sont arrivés à se confondre ;

2° Le cancer provient d'abord de l'épithélium cylindrique, et l'épiderme n'a proliféré à son tour que sous l'influence du contact des éléments néoplasiques ;

3° Une cause commune a simultanément déterminé l'évolution cancéreuse dans une région comprenant deux épithélium différents.

La première de ces hypothèses pourrait paraître acceptable, parce que chez un individu prédisposé, un cancer n'entrave pas l'apparition d'une autre tumeur. On a rapporté d'ailleurs des exemples semblables. Mais, dans ce cas, chaque néoplasme conserve ses caractères spéciaux. Ici, au contraire, nous aboutissons, de part et d'autre, à un même élément qui, tout en présentant une physionomie tout à fait particulière, est une véritable forme de conjonction.

Nous admettrons encore plus difficilement la prolifération de l'épiderme sous l'influence du contact : il n'existe aucune observation authentique de ce genre, et nous n'en avons observé nous-mêmes aucun exemple. Nous avons vu des épitheliums cylindriques en contact direct avec un épithélioma pavimenteux, sans la moindre barrière de tissu conjonctif ; il n'y avait aucune tendance à la prolifération. L'examen de notre tumeur nous montre d'ailleurs que la prolifération existe sans qu'il y ait contact avec les élements cancéreux des parties centrales.

Il reste la troisième hypothèse, qui semble la plus rationnelle. Il convient de mentionner ici les cas où l'on rencontre une évolution néoplasique frappant à la fois le tissu conjonctif et le tissu épithélial ; cela est fréquent dans certaines tumeurs du sein, et nous l'avons rencontré dans un cancer du larynx. Nous avons observé de même dans un épithélioma des glandes sudoripares, une participation de la couche de Malpighi à l'évolution cancéreuse ; on y trouvait des globes épidermiques à côté des tubes glandulaires de nouvelle formation. On sait, d'autre part, que les cellules muqueuses peuvent être aussi bien ectodermiques (glandes salivaires) qu'endodermiques (intestin), et il n'est pas inadmissible qu'une même cause inconnue, un *primum movens* à découvrir, arrive à les produire aux dépens de deux épithéliums différents. Mais il faut bien avouer que ce ne sont là que des hypothèses ne pouvant apporter actuellement aucun éclaircissement à la pathogénie du cancer.

EXPLICATION DES FIGURES

Les préparations qui ont servi pour ces figures sont tirées de pièces fixées par la liqueur de Flemming fortes et montées à la paraffine.

Fig. 1, 2, 3. — Chambre claire, Nachet, obj. 5, ocul. 2.

Fig. 1. — Coupe pratiquée au niveau de la muqueuse rectale, montrant le passage de l'épithélium glandulaire au tissu cancéreux. A gauche, tubes présentant encore la disposition glandulaire ; à droite, files de grosses cellules muqueuses semblables à celle du reste de la tumeur.

Fig. 2. — Coupe pratiquée au niveau de l'épiderme, montrant des globes épidermiques et, à gauche, une dégénérescence plasmolytique des cellules de Malpighi.

Fig. 3. — Coupe pratiquée au niveau de l'épiderme, montrant en haut l'épaississement de la couche cornée, et en bas la transformation des cellules de Malpighi en cellules muqueuses.

Fig. 4, 5 et suivantes. — Coloration par la safranine et le bleu Victoria.

Fig. 4. — Nachet, Obj. 7, ocul. 2.

Coupe pratiquée dans les parties centrales. Alvéole montrant des éléments cancéreux à divers stades de développement.

Fig. 5. — Stiassnie, immers hom. 2/15, ocul. 2. Productions rencontrées à l'intérieur de certaines cellules, ayant les attributs de la chromatine (corps fuschinés de Russell).

Fig. 6, 7, 8. — Nachet, obj. 7, ocul. 2. — Coupes pratiquées au niveau de la muqueuse rectale, montrant les différents stades de transformation des cellules cylindriques en cellules cancéreuses. Dans 6 et 7, la disposition glandulaire est encore visible ; dans 8, les éléments cancéreux sont détachés de la paroi et ont à peu près leur forme définitive.

Fig. 9. — Nachet, imm. homog. 1/14, ocul. 2. Masse protoplasmique rencontrée dans la même région et contenant des noyaux à divers stades d'évolution muqueuse.

Fig. 10. — Stiassnie, imm. homog. 1/15, ocul. 2. Coupe pratiquée au niveau de la couche de Malpighi. On voit une raréfraction des ponts intercellulaires ; la substance chromatique du noyau est gonflée ; certains noyaux renfermés dans leurs alvéoles ont subi en partie la transformation muqueuse.

Fig. 11 et suiv. — Stiassnie, imm. homog. 1/15, ocul. 2. — Transformation des cellules normales de l'épiderme et cellules muqueuses.

Fig. 11, 12, 13. — Début de la transformation. Disparition des ponts intercellulaires et gonflement du noyau.

Fig. 14 et 15. — 2 stades de la division indirecte.

Fig. 16, 17, 18. — Gonflement du noyau, gonflement des grains chromatiques et diminution de la substance protoplasmique.

Fig. 19, 23. — Fragmentation du noyau.

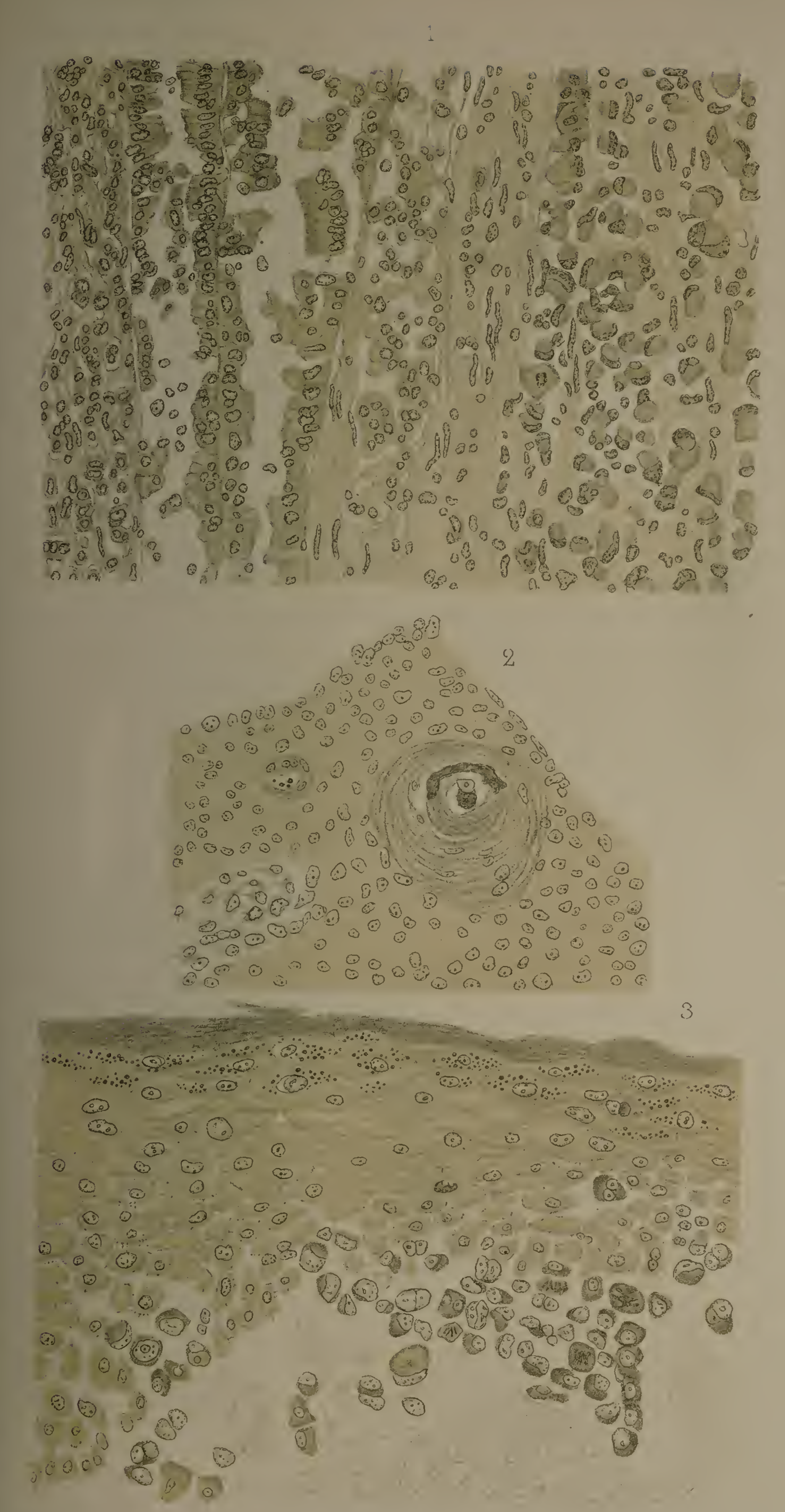
Fig. 23, 27. — Modification des grains chromatiques de la cellule à un seul noyau ; 23 : Un petit nombre de grains seulement est transformé ; 24 et 25 : Un des pôles du noyau montre la transformation muqueuse, et l'enveloppe disparaît à ce niveau ; 26 : Cellule à un seul noyau dont toute la chromatine est transformée en mucus. On voit une aréole claire autour du nucléole. Comparer avec la figure 17.

Fig. 27, 31. — Transformation du noyau de la cellule multinucléée.

Fig. 32. — Le noyau, après s'être fragmenté, s'est transformé en mucus : il contient en sa partie centrale des noyaux secondaires encore non altérés.

Fig. 33, 34. — Fin de la transformation muqueuse. La cellule contient un ou deux noyaux, et son protoplasme présente encore des traces de réticulum. Le mucus a disparu à l'intérieur de la cellule.

Fig. 35. — Cellule muqueuse montrant à l'un de ses pôles un croissant de chromatine homogène et déchiqueté ; le reste du noyau est transformé en mucus qui s'est mêlé au protoplasma.



G. Landel del. Impies Lemercier, Paris.

Evolution muqueuse dans le Cancer.



